

Katalytische Erzeugung optisch aktiver Stoffe und chemische Notwendigkeit eines einseitigen Ablaufs biochemischer Vorgänge¹⁾.

Von Prof. Dr. WERNER KUHN.

Physikalisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.

(Eingeg. 17. Februar 1936.)

1. Notwendigkeit optisch aktiver Stoffe.

Es ist bekannt, daß die meisten Stoffe, welche als Aufbaustoffen in den Organismen vorgefunden werden, dort in optisch aktivem Zustande auftreten, insofern überhaupt optische Aktivität an den betreffenden Verbindungen möglich ist. Gerade bei den wichtigsten Verbindungen, welche beim Aufbau der höheren Organismen eingesetzt werden, ist der optische Reinheitsgrad groß. Der gesamte Ablauf der in diesen Organismen auftretenden biochemischen Reaktionen ist auf die Anwendung der optisch aktiven Substanzen eingestellt. In der Reaktion von Organismen gegen Substanzen, die von außerhalb kommen, äußert sich dies bekanntlich darin, daß die optischen Antipoden quantitativ und qualitativ verschiedene Wirkungen auslösen können (z. B. verschieden schmecken oder riechen), und im Verhalten der körpereigenen Substanzen äußert sich die spezifische Einstellung darin, daß die im Körper vorkommenden Fermente die Umsetzung der im Körper tatsächlich vorkommenden Antipoden beschleunigen, nicht oder weniger dagegen die Umsetzung der im Körper nicht auftretenden Antipoden der aktiven Verbindungen.

Die Notwendigkeit, gewisse optisch aktive Stoffe in reinem Zustande als Bausubstanzen für den Organismus zu verwenden, muß als chemisch bedingt angesehen werden; ebenso stellen wir es als Tatsache fest, daß der Aufbau dieser Stoffe in den Organismen mit Hilfe von optisch spezifisch wirkenden Katalysatoren (Fermenten) bewerkstelligt wird.

In den folgenden Betrachtungen soll nun allgemein die optische Spezifität von katalytischen Vorgängen verfolgt werden, und zwar sollen insbesondere vom Standpunkte der chemischen Kinetik und der Thermodynamik die Bedingungen präzisiert werden, unter denen solche Reaktionen vor sich gehen können. Es wird sich zeigen, daß man bald zu Feststellungen merkwürdiger Art geführt wird, welche nicht nur den Kinetiker und Thermodynamiker, sondern auch den Biochemiker und vielleicht auch den Mediziner und Philosophen angehen.

Es gibt zweierlei für das laufende biochemische Geschehen wesentliche Vorgänge, die von inaktiven Ausgangsstoffen zu optisch aktiven Verbindungen führen: Erstens die Racematspaltung und zweitens die direkte aktive Synthese aus symmetrischen Ausgangsprodukten. Beide Methoden können enzymatisch bewirkt werden: Die Racematspaltung mit Hilfe von Enzymen ist bei der Pusteturschen biochemischen Spaltungsmethode verwirklicht, bei welcher die Antipoden eines Racemates durch Mikroorganismen mit verschiedener Geschwindigkeit angegriffen werden. Als Beispiel für die direkte unsymmetrische Synthese sei die von Rosenthaler entdeckte

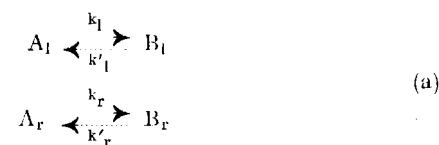
Synthese des rechtsdrehenden Mandelsäurenitrils mit Hilfe von Emulsin genannt²⁾.

Wichtig ist, daß beide Methoden auch in Modellversuchen verwirklicht worden sind, also in Versuchen, bei denen nicht natürliche Enzyme, sondern asymmetrische organische Verbindungen bekannter Konstitution als Katalysatoren verwendet würden. Als Beispiel für eine Racematspaltung sei insbesondere auf die mit Chinin katalysierte Abspaltung von Kohlensäure aus Camphocarbonsäure verwiesen³⁾, als Beispiel für eine asymmetrische Synthese auf die Synthese von Mandelsäurenitril aus Benzaldehyd und Blausäure mit Chinin bzw. Diäthylaminocellulose als Katalysator⁴⁾.

2. Geschwindigkeitskonstanten als Maß der asymmetrierenden Wirkung.

a) Racematspaltung.

Die asymmetrierende Wirkung bei der Racematspaltung kann sowohl bei den Fermenten als auch bei den künstlichen asymmetrischen Katalysatoren dadurch zum Ausdruck gebracht werden, daß die Linkskomponente A_L des zu spaltenden Racemates A mit einer anderen Geschwindigkeitskonstante k_L unter Bildung des Stoffes B_L reagiert als die Rechtskomponente A_R , welche mit der Konstanten k_R unter Bildung von B_R reagiert; schematisch gekennzeichnet durch:



Dem Schema liegt der Fall zugrunde, daß B_L und B_R optische Antipoden eines aus A entstehenden neuen asymmetrischen Stoffes seien (z. B. Campher, welcher aus Camphercarbonsäure entsteht).

Die Bezeichnungsweise B_L soll nur bedeuten, daß gerade dieser Antipode des Stoffes B bei Verwendung des betreffenden Katalysators aus dem 1-Antipoden von A entsteht; der Index 1 bzw. r bei B soll also weder eine konfigurative Zuordnung noch die Drehungsrichtung andeuten, sondern nur die Entstehung aus A_L . Es sei noch bemerkt, daß, wenn B eine symmetrische Verbindung ist, $B_L = B_R$ wird, eine Unterteilung, die eine gewisse Bedeutung besitzt, für das Folgende indessen keine neuen Gesichtspunkte oder Ergebnisse bringen würde. Näheres I. c. I.

²⁾ L. Rosenthaler, Biochem. Z. **14**, 238 [1908]; **17**, 257 [1909]; **19**, 186 [1909]. Weiteres vgl. die Handbücher (z. B. Oppenheimer-Kuhn, die Fermente, Euler, die Enzyme) sowie I. c. I.

³⁾ G. Bredig u. K. Fajans, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 752 [1908]; K. Fajans, Z. phys. Chem. **73**, 25 [1910].

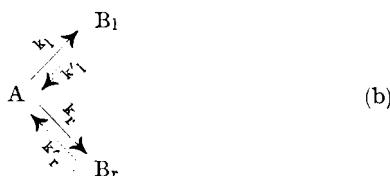
⁴⁾ G. Bredig u. P. S. Fiske, Biochem. Z. **46**, 9 [1912]; G. Bredig u. M. Minnaeff, ebenda **249**, 241 [1932]; Festschr. z. Hundertjährfeier der T. H. Karlsruhe 1925; G. Bredig u. F. Gerstner, Biochem. Z. **250**, 414 [1932]; G. Bredig, F. Gerstner u. H. Lang, ebenda **282**, 88 [1935].

Weitere Arbeiten über asymmetrische Katalyse (H. Albers, W. M. Bayliss, G. Bredig, E. Nordefeldt, P. Rabe, G. M. Schwab, Y. Shibata, R. Wegler u. a.) siehe I. c. I.

¹⁾ Vortrag, gehalten in Karlsruhe am 20. Januar 1936. In bezug auf einzelne Beweisstücke sowie Literaturzitate muß auf einen in den „Ergebnissen der Enzymforschung“, Bd. 5, S. 1—48, erschienenen Aufsatz des Verfassers hingewiesen werden. Auf diesen Aufsatz wird im folgenden mit I. c. I. verwiesen werden.

b) Asymmetrische Synthese.

Die asymmetrierende Katalysatorwirkung bei der asymmetrischen Synthese der Stoffe B_1 und B_r aus der symmetrischen Verbindung A wird durch das zu (a) analoge Schema:



gekennzeichnet.

Im Falle a) wie in b) beruht die asymmetrierende Wirkung des Katalysators auf der Verschiedenheit von k_l und k_r . In den bisher beobachteten Fällen von unsymmetrischer Katalyse war das Verhältnis k_l/k_r (bzw. wenn k_r größer war als k_l , das Verhältnis k_r/k_l) von der ungefähren Größe 1,1 bis 1,5, im äußersten Falle etwa gleich 2. Bei Enzymen ist das Verhältnis mitunter von derselben Größenordnung, in einzelnen Fällen aber größer, etwa gleich 100, 1000 oder noch höher. Die Schwierigkeit, bei Modellversuchen große Verhältniszahlen k_l/k_r herbeizuführen, läßt vermuten, daß die Verhältniszahl bei den vollkommenen asymmetrischen enzymatischen Synthesen zwar viel größer als 1 sein wird, daß aber der Wert ∞ nicht vorkommen wird.

3. Thermodynamische Bedingungen.

Die Schemata (a) und (b) sind bereits durch die inversen Reaktionen, deren Geschwindigkeitskonstanten mit k'_l und k'_r bezeichnet sind, ergänzt worden. Wenn es sich um reine Katalysatorwirkung handelt, so muß zunächst in jedem Falle die Beziehung (1) erfüllt sein:

$$k_l/k'_l = k_r/k'_r = K \quad (1)$$

Im besonderen gilt aber noch im Falle der Racematspaltung (Schema a):

$$k_l/k'_l = C_{B_l, GI}/C_{A_l, GI}; \quad k_r/k'_r = C_{B_r, GI}/C_{A_r, GI} = K \quad (2a)$$

und im Falle der asymmetrischen Synthese (Schema b):

$$k_l/k'_l = C_{B_l, GI}/C_{A_l, GI}; \quad k_r/k'_r = C_{B_r, GI}/C_{A_r, GI} = K \quad (2b)$$

($C_{B_l, GI}$ usw. = Gleichgewichtskonzentration der Substanz B_l usw.). Alle diese Beziehungen besagen, daß die Gleichgewichtskonstante K (Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die ins Auge gefaßte Reaktion und für die dazu inverse Reaktion) sich bei Anwendung eines Katalysators nicht verändern darf. Wenn diese Bedingung zutrifft, sprechen wir von „reiner Katalyse“, wenn dagegen (1) nicht zutrifft, von „unthermodynamischer Katalyse“.

Zu einer zuverlässigen Prüfung, ob Gl. (1) für eine bestimmte Reaktion gilt, sind genaue Messungen der verschiedenen Geschwindigkeitskonstanten erforderlich; immerhin läßt sich für die Mandelsäurenitrilsynthese mit Emulsin als Katalysator der strenge experimentelle Beweis der Gültigkeit von (1) auf Grund vorhandener quantitativer Messungen durchführen, auch was den optisch spezifischen Teil dieser Reaktion betrifft⁵⁾. Für den nicht optisch spezifischen Teil ist der Beweis schon vor längerer Zeit erbracht worden⁶⁾, ebenso für eine Reihe enzymatischer Reaktionen, in denen symmetrische Verbindungen gebildet werden⁷⁾. Es läßt sich übrigens die im folgenden zu gebende Betrachtung auch unter der Annahme durchführen, daß die optisch spezifisch wirkenden Enzyme „unthermodynamische Katalysatoren“ sind. Dabei kommt man jedoch zu Forderungen (I. c. I. S. 36—43), welche auf

Grund gesicherter experimenteller Tatsachen abgelehnt werden müssen. Nach allem Gesagten hat man also die enzymatischen Vorgänge als rein thermodynamische Katalysen anzusehen.

Im Hinblick auf die biochemischen Verhältnisse ist noch die Bemerkung wichtig, daß die katalytische Tätigkeit der Enzyme in vielen biochemischen Systemen gestört wird: oft gehen die Ausgangs-, Zwischen- oder Endprodukte der betrachteten Reaktionen mit den Enzymen Verbindungen ein, die bei der Bestimmung der betreffenden Stoffkonzentrationen mengenmäßig ins Gewicht fallen⁸⁾, oder es reagieren die Endprodukte unter sich oder mit anderen im System vorhandenen Verbindungen weiter. Es ist klar, daß solche, die Natur der eigentlichen Synthese nur nebенständlich berührende Faktoren durch geeignete Berücksichtigung der Störungseffekte ausgeschaltet werden müssen, was auch grundsätzlich allgemein möglich ist. Es bedeutet also keine Einbuße an Allgemeinheit, wenn wir unseren folgenden Überlegungen die einfachsten Verhältnisse zugrunde legen, nämlich: 1. verdünnte Lösungen aller beteiligten Stoffe; 2. das Fehlen von Weiterreaktion der Endprodukte und 3. kleine Katalysatormengen.

Die Beziehungen (1) und (2) sind die einzigen, die auf Grund der Thermodynamik an die Geschwindigkeitskoeffizienten zu stellen sind; man erkennt daraus, daß das für uns besonders wichtige Verhältnis k_l/k_r , dessen absolute Größe nach Schema (a) und (b) das Auftreten optisch aktiver Stoffe bei optisch spezifisch katalysierten Reaktionen bedingt, keinen thermodynamischen Beschränkungen unterworfen ist. Daher wollen wir für das Folgende annehmen, daß k_l/k_r wesentlich größer sei als 1, daß also die Voraussetzungen für das Auftreten optischer Aktivität von vornherein gut seien. Das Verhältnis k_l/k_r könnte, ohne unsere Ergebnisse zu beeinträchtigen, während der Reaktion seine Größe ändern⁹⁾. Nur wollen wir annehmen, daß der Quotient immer größer als 1 bleibt; sonst würde während eines Teils der Reaktion der Links-, während eines anderen Teils der Reaktion der Rechtsantipode des Endproduktes B verhältnismäßig rascher gebildet werden, eine Annahme, die das Auftreten optisch reiner Endprodukte von vornherein ausschließen würde. Weiter nehmen wir noch an, daß die Gleichgewichtskonstante K eine große Zahl sei; nach Beziehung (2) bedeutet dies, daß die in Schema (a) und (b) angedeuteten Reaktionen nahezu vollständig im Sinne der ausgezogenen Pfeile (von links nach rechts) verlaufen.

4. Optische Aktivität als vorübergehende Erscheinung bei jeder katalytischen Erzeugung aktiver Verbindungen.

Aus diesen Festlegungen folgt nun: Wird die Ausgangsstoff (A_l + A_r) bzw. A in der Konzentration C₀ vorgelegt und mit dem Katalysator in Berührung gebracht, so tritt zunächst sowohl im Falle (a) als auch im Falle (b) optische Aktivität auf, die aber im Verlaufe der weiteren Reaktion wieder auf Null absinken muß (Abb. 1).

Am einfachsten erkennt man dies bei der Racematspaltung: Wenn $k_l/k_r \geq 1$, $K \geq 1$ ist, wird zunächst fast nur B₁ entstehen und höchstens die Konzentration C₀/2 annehmen. Im weiteren Verlaufe wird aber auch A_r sich in B_r verwandeln, und zwar so lange, bis zum Schluß sowohl B₁ wie B_r in gleicher Konzentration vorliegen. Man erhält somit als Endzustand ein Racemat. Aufangszustand und Endzustand sind also beide optisch inaktive Lösungen von Racematen.

Wegen $k_l/k_r \geq 1$ wird auch im Falle (b) zunächst nur die L-Form des Endproduktes B₁ gebildet und zwar wird, wenn $K \geq 1$ ist, praktisch genommen das gesamte Ausgangsmaterial (Konzentration C₀) in diesen Antipoden übergeführt, da ja die Konstante k_r nur langsam im Vergleich zu k_l wirkt. Von

⁵⁾ I. c. I. S. 42.
⁶⁾ Insbes. E. Nordefeldt, Biochem. Z. 118, 15 [1921]; 131, 390 [1923]; 137, 489 [1923]; 159, 1 [1925]. H. Albers u. K. Hamann, Biochem. Z. 255, 44 [1932].

⁷⁾ H. Borsook, Ergebn. d. Enzymforschung Bd. 4, 1935, S. 1.
⁸⁾ Eine Erscheinung, die bei jeder Katalyse möglich und zu berücksichtigen ist. Vgl. hierüber G. Bredig in Ullmann, Enzyklopädie d. techn. Chemie, 1. Aufl. Bd. 6, S. 668. (Teilnahme des Katalysators am Gleichgewicht.) Störungen dieser Art lassen sich, wie auch im Text bemerkt, eliminieren; vgl. I. c. I., insbes. Anm. 1, S. 16.

⁹⁾ Auch die in Wirklichkeit oft vorhandene zusammengesetzte Natur der „Geschwindigkeitskonstanten“ ist auf die Betrachtung ohne Einfluß.

der Ausgangssubstanz A bleibt zunächst, nachdem C_{B_1} beinahe gleich C_0 geworden ist, gemäß der ersten der Gleichungen (2b) nur die Menge $C_A \sim \frac{C_0}{K}$ übrig. Diese kleine Menge von A-Substanz wird sich nun, da k_r doch von Null verschieden ist, in B_r umsetzen. Hierdurch wird jedoch die Konzentration C_A vermindert, d. h. es wird das zunächst zwischen A und B_1 herrschende Gleichgewicht gestört in dem Sinne, daß sich A aus B_1 zurückbildet, und dies muß wieder zur Folge haben, daß ein weiterer Teil der Substanz sich in B_r umsetzt. Dies muß so lange weitergehen, bis die A-Substanz sowohl mit B_1

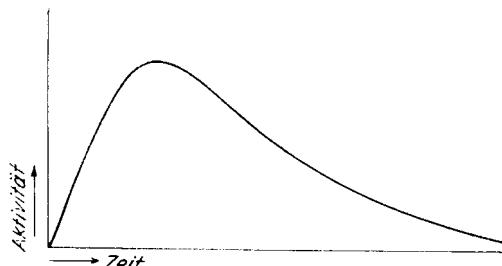


Abb. 1. Abhängigkeit der beobachtbaren Aktivität von der Zeit bei katalytischer Erzeugung optisch aktiver Stoffe. (Gemeinsam für Racematspaltung und direkte optisch aktive Synthese).

als auch mit B_r im Gleichgewicht ist, was wegen (1) und (2b) bedeutet, daß B als Racemat vorliegt. Also auch im Falle (b) ist der Endzustand racemisch. Das Auftreten der optischen Aktivität ist in allen Fällen eine vorübergehende Erscheinung.

Es ist charakteristisch, daß derselbe Katalysator, der zunächst die Überführung fast der gesamten A-Substanz in praktisch reinen Antipoden B_1 bewirkt hat, selbst die nachfolgende Racemisierung vermittelt.

Der in Abb. 1 dargestellte charakteristische Verlauf der beobachteten Aktivität in Abhängigkeit von der Einwirkungszeit der Katalysatoren auf die Substrate ist bei der biochemischen Racematspaltung geläufig; er ist bei der Racematspaltung durch künstliche Katalysatoren bestätigt worden¹⁰⁾, ebenso bei der enzymatischen Synthese des Mandelsäurenitrils mit Hilfe von Emulsin¹¹⁾ und bei derselben Synthese mit Hilfe von künstlichen Katalysatoren¹²⁾. In allen Fällen ist der nach langem Warten zureichende Endzustand racemisch. Die Einwirkung des Enzyms oder des sonstigen Katalysators muß im passenden Augenblick unterbrochen werden, wenn die gewünschte Substanz in aktivem Zustande erhalten werden soll.

Wenn die Racematspaltung und die aktive Synthese aus symmetrischen Ausgangsverbindungen auch in der besprochenen Weise Übereinstimmendes zeigen, so unterscheiden sie sich doch wesentlich in bezug auf die Zeit, welche zur Racemisierung des aktiven Zustandes (τ_{rac}) im Vergleich zu der Zeit, welche zur Erreichung des Zustandes maximaler Aktivität notwendig ist (τ_{akt}). Für die aktive Synthese erhalten wir etwa folgendes Bild: Die Geschwindigkeit mit der zu Anfang des Versuches (Zusammenbringen von Substanz A, Konzentration C_0 mit dem Katalysator) die zu beobachtende optische Aktivität ansteigt, ist:

$$v_{akt} \sim k_r \cdot C_0 \quad (3a)$$

Die Racemisierungsgeschwindigkeit ist, wenn das Gleichgewicht $A \rightleftharpoons B_1$ erreicht ist und die Umsetzung $A \rightarrow B_r$ beginnt, gleich $v_{rac} \sim k_r \cdot C_A$, was, da für diesen Zeitpunkt $C_A \sim C_0/K$ war, bedeutet, daß:

$$v_{rac} \sim k_r \cdot C_0/K \quad (3b)$$

wird. Die Halbwertszeiten der Racemisierung (τ_{rac}) und der Aktivierung (τ_{akt}) sind umgekehrt proportional

v_{rac} und v_{akt} , und wir erhalten daher (unter Berücksichtigung der numerischen Werte der Proportionalitätskoeffizienten; vgl. I. c. I) als **Haltbarkeitsgleichung**:

$$\frac{\tau_{rac}}{\tau_{akt}} = \frac{k_r}{k_r} \cdot \frac{K}{2} \quad \text{für asymmetr. Synthese} \quad (4)$$

Die Beziehung bleibt, wie man leicht einsieht, auch dann erhalten, wenn die Reaktion nicht, wie jetzt angesetzt, nach der ersten, sondern nach irgendeiner höheren Ordnung, etwa der n'ten Ordnung verläuft. (An Stelle von C_0 tritt dann sowohl in 3a wie in 3b C_0^n auf.).

Die Haltbarkeitsgleichung im Falle der Racematspaltung unterscheidet sich von (4) in sehr charakteristischer Weise, nämlich durch den Wegfall des Faktors $K \cdot \frac{1}{2}$, also:

$$\frac{\tau_{rac}}{\tau_{akt}} = \frac{k_r}{k_r} \quad \text{für Racematspaltung} \quad (4a)$$

Aus (4), (4a) und dem Vorstehenden erkennt man, daß bei optisch aktiven Synthesen nicht nur das gesamte Ausgangsmaterial vorübergehend in einen bestimmten Antipoden des Endproduktes fast vollständig übergeführt werden kann, sondern daß auch der erzielte Reinheitsgrad (wegen 4, K) verhältnismäßig wenig davon abhängt, ob die Einwirkung des Katalysators auf das Substrat im genau richtigen Augenblick abgebrochen wird oder nicht; daß dagegen bei der Racematspaltung nur die Hälfte des Ausgangsmaterials einen bestimmten, gewünschten Antipoden liefern kann und daß gleichzeitig der erzielte Reinheitsgrad vom Zeitpunkte des Abbruchs der Reaktion (wegen 4a) in empfindlicher Weise abhängt¹³⁾.

5. Stereoautonome und in bezug auf die optische Spezifität stabilisierte Reaktionen.

Die Tatsache, daß z. B. bei der enzymatischen Mandelsäurenitrilsynthese die zunächst sich einstellende Aktivität innerhalb meßbarer Zeit wieder verschwindet — wobei diese Tatsache als zwingende Notwendigkeit jeder enzymatischen Reaktion anzusehen ist —, ist noch zu vereinbaren mit der Erfahrungstatsache, daß das Mandelsäurenitril in der Natur in aktivem Zustande gefunden wird, und daß es dort in diesem aktiven Zustand bleibt, selbst während Zeiten, die sehr groß sind gegenüber den im Laboratoriumsversuch ermittelten τ_{rac} . Die Betrachtung der hier vorliegenden Umstände führt zur Unterscheidung von stereoautonomen oder optisch aktiven Pfeilersubstanzen einerseits und abhängigen, in bezug auf die optische Spezifität stabilisierten Substanzen andererseits, Begriffe, welche gerade an dem Beispiel des Mandelsäurenitrils erläutert werden mögen.

Das bei der enzymatischen Synthese entstehende d-Mandelsäurenitril wird nämlich nicht als solches in der Pflanze gespeichert, sondern es wird in β -glucosidischer Bindung an Gentiobiose zum natürlichen Amygdalin gebunden. Das natürliche Amygdalin hat nun die merkwürdige Eigenschaft, leicht aus Wasser zu kristallisieren, während das aus Gentiobiose und 1-Mandelsäurenitril entstehende Glucosid viel löslicher ist, so löslich, daß es aus Wasser überhaupt kaum ausgeschieden werden kann¹⁴⁾.

¹³⁾ Weitere Nachteile der Racematspaltung gegenüber der direkten aktiven Synthese vgl. I. c. I, insbes. S. 27 und S. 41, Ann. 2. Der Nachteil besteht darin, daß derjenige Antipode der Ausgangssubstanz angereichert, also präparativ dargestellt wird, welcher von dem betreffenden Katalysatorsystem nicht verarbeitet wird und welcher daher gemäß dem eingangs erwähnten Prinzip als Aufbausubstanz des betreffenden Organismus nicht in Frage kommt.

¹⁴⁾ W. J. Walker u. V. K. Krieble, J. chem. Soc. London **95**, 1437 [1909]; V. K. Krieble, J. Amer. chem. Soc. **34**, 716 [1912].

Wie wir sogleich sehen werden, folgt aus dieser Tatsache, daß die Wirksamkeit eines optisch spezifischen Fermentes, welches d-Mandelsäurenitril herstellt, an sich gar nicht notwendig ist, damit das natürliche Amygdalin in der Pflanze zur Ausscheidung gelangen kann. Wenn in der Tat zunächst die beiden Antipoden: (d- und l-Mandelsäurenitril) nebeneinander gebildet würden, so würde in Gegenwart von Gentiobiose doch zunächst die d-Komponente des Nitrils als Gentiobiosid zur Ausscheidung gelangen. l-Nitril würde zurückbleiben und in der vorhin beschriebenen Weise racemisiert, also teilweise in d-Nitril umgewandelt werden. Das letztere würde dann wieder an Gentiobiose gebunden werden, bis schließlich das sämtliche vorhandene Nitril in der Form von schwerlöslichem Gentiobiosid des d-Nitrils, also in Form des natürlichen Amygdalins vorliegen würde. Die Einsetzung eines das Nitril in der d-Form synthetisierenden Fermentes (Emulsin) ist also, wenn es sich nur darum handelt, letzten Endes natürliches Amygdalin zu machen, nicht notwendig. Derselbe Endzustand würde ohne optisch spezifisches Ferment auch erreicht, nur entsprechend langsamer, weil die l-Komponente eines etwa erzeugten d, l-Mandelnitrils über die Ausgangsstoffe in d-Nitril nach und nach umgelagert werden müßte, damit die Reaktion vollständig verlaufen kann; eine Umlagerung, welche Zeit kostet und welche bei Anwendung eines optisch spezifischen Katalysators erspart wird.

Die optische Aktivität des durch Emulsin synthetisierten Mandelsäurenitrils wird also durch die Gentiobiose, sowohl was den Reinheitsgrad des optisch aktiven Zustandes betrifft, wie bezüglich dessen Haltbarkeit stabilisiert und getragen. Die optische Reinheit wird durch die Gentiobiose, nicht durch die Nitrilkomponente und nicht durch das Emulsin gewährleistet¹⁵⁾. Die Gentiobiose ist stereoautonom, eine Pfeilersubstanz, während das Mandelsäurenitril hinsichtlich der optischen Aktivität und deren Haltbarkeit abhängig ist.

Die Haltbarkeitsgleichung (4) kann daher im natürlichen System nicht am Mandelsäurenitril geprüft werden, weil das Nitril nicht im freien Zustande verharrt, sondern durch Bindung an die Gentiobiose stabilisiert wird. Ganz ähnlich dürfte es mit einer Reihe weiterer optisch spezifischer Enzymreaktionen bestellt sein. Wir werden zu der Auffassung geführt,

daß die ganze stereochemische Spezifität und Reinheit eines Organismus an einigen wenigen stereoautonomen Pfeilersubstanzen verankert ist, und daß durch diese Pfeilersubstanzen die übrigen Reaktionen und Substanzen stereochemisch stabilisiert werden. Nur auf die Entstehung der Pfeilersubstanzen, nicht aber auf die stabilisierten Substanzen ist die Haltbarkeitsgleichung anzuwenden.

6. Chemische Notwendigkeit eines einseitigen Ablaufs des biochemischen Geschehens.

Man überzeugt sich nun leicht, daß bei der Entstehung der Pfeilersubstanzen, wie etwa der Glucose oder gewisser Aminosäuren, die zur Erzielung einer großen Reinheit und Haltbarkeit des aktiven Stoffes verfügbaren Faktoren in ausgesprochener Weise ausgenutzt sind: Es wurde bemerkt, daß bei diesen Reaktionen die Größe k_1/k_r in (4) wohl einen recht großen, jedoch keinen unendlich großen Betrag erreichen dürfte. Nach (4) ist aber die

¹⁵⁾ Ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit dieser Auffassung dürfte darin zu sehen sein, daß in den Früchten von prunus laurocerasus das Gentiobiosid des reinen d-Mandelsäurenitrils, in den Blättern derselben Pflanze dagegen das Glucosid (Zuckerkomponente = Glucose) des d, l-Mandelsäurenitrils vorkommt. Das dürfte dadurch zu deuten sein, daß die Löslichkeitsverhältnisse bei Glucose als Zuckerkomponente andere sind als bei Gentiobiose als Zuckerkomponente.

Haltbarkeit (bei Synthesen) außerdem proportional der Gleichgewichtskonstante K, und diese Konstante ist dann groß, wenn das Reaktionsgleichgewicht zugunsten der Endprodukte verschoben liegt. Dieser Fall ist nun z. B. bei der Glucosebildung verwirklicht, indem hier die Reaktion so sehr zugunsten des Endproduktes (Glucose) verschoben liegt, daß die Bildung dieses Stoffes unmittelbar vorangehenden Zwischenstufen bisher nicht festgestellt werden konnten.

Da diese die Haltbarkeit bestimmenden Faktoren bei der Darstellung der stereoautonomen Substanzen in ausgesprochener Weise ausgenützt werden, so liegt die Vermutung nahe, daß die Ausnützung tatsächlich notwendig ist; d. h. daß die erforderliche optische Spezifität des Gesamtsystems nur dann gewährleistet bleibt, wenn alle evtl. noch weiteren zur Erhaltung des Reinheitsgrades verfügbaren Faktoren auch bestens ausgenützt werden. Hierzu dürfte vor allem die Forderung gehören, die Substrate mit den betreffenden Enzymen nicht länger als unbedingt notwendig in Berührung zu lassen, weil ja auch das beste stereochemisch spezifisch synthetisierende Enzym bei länger dauernder Berührung mit den Reaktionsprodukten eine Racemisierung derselben (gemäß der Haltbarkeitsgleichung) herbeiführen muß. Dieses bedeutet wiederum, daß eine und dieselbe Reaktion nicht beliebig oft mit derselben Substanzmenge in dem einen und in dem dazu inversen Sinne abwechselnd vorgenommen werden kann, wenn die Pfeilersubstanz optisch aktiv bleiben soll. Es ist hiernach unvermeidlich, daß der Organismus gezwungen im Mittel wachsen¹⁶⁾ muß und daß so dem ganzen Ablaufe des biochemischen Geschehens eine bestimmte Richtung aufgeprägt ist, daß also die gesamten Lebensvorgänge das Gepräge eines einmaligen Ablaufes an sich tragen. Diese Tatsache, daß alle Lebensvorgänge das Gepräge des Einsinnigen, Einmaligen, des nicht oder nur beschränkt Umkehrbaren, in sich tragen, ist ein Punkt, welcher wohl immer als gerade für das Leben selbst charakteristisch angesehen wurde. Was daher an der vorstehenden Überlegung überraschend ist, ist,

daß diese Einsinnigkeit des biochemischen Geschehens schon als eine rein chemische Notwendigkeit aus dem Vorhandensein optisch reiner Pfeilersubstanzen hervorgeht und nicht erst durch besondere darüber hinausgehende Annahmen, etwa teleologischer Natur, begründet zu werden braucht.

Wenn auch, wie es tatsächlich geschieht, die Berührungszeit der Enzyme mit den Substraten auf ein Mindestmaß beschränkt wird — z. B. durch rasches Wegführen der umgesetzten Substanzen bzw. durch Überführung der Enzyme in einen inaktiven Zustand während Ruheperioden — so erkennt man doch, daß die Endlichkeit des Wertes von k_1/k_r im Laufe endlicher Zeiten zur Bildung von kleinen Mengen der zu den eigentlich erwünschten Substanzen spiegelbildlichen Verbindungen führen muß, daß also der Reinheitsgrad der stereoautonomen Substanzen eines Individuums im Laufe der Zeit altert. Durch die verschiedenen örtlich und zeitlich hintereinandergeschalteten stereochemisch spezifischen Vorgänge kann das Eindringen der unerwünschten Antipoden an bestimmten Stellen zwar einige Zeit unter gewissen Grenzen gehalten, aber auf die Dauer doch nicht völlig verhindert werden. Man weiß nicht, an welchen Stellen das Auftreten kleiner Mengen der unerwünschten Antipoden zuerst zu Störungen Anlaß gibt; aber es ist auffällig, daß das Auftreten der unerwünschten Antipoden unweigerlich vorauszusehen ist und daß das Altern, d. h. die allmähliche Beein-

¹⁶⁾ Oder zumindest seine Substanz in einsinnigem Sinne erneuern.

trächtigung des Reinheitsgrades genau so wie die Einsinnigkeit des biochemischen Geschehens eine chemische Notwendigkeit zu sein scheint.

Durch kristallisatorähnliche Vorgänge ließe es sich zwar verstehen, daß innerhalb eines Individuums Bezirke entstehen, in welchen der optische Reinheitsgrad der dort vorkommenden stereoautonomen Substanzen — und damit des ganzen dort vorkommenden Systems optisch aktiver Verbindungen — vollkommen ist als in der Durchschnittssubstanz des betreffenden Individuums. Die Entstehung solcher Bezirke erfolgt aber auf Kosten des Reinheitsgrades der restlichen Substanz des Individuums; denn durch die kristallisatorähnlichen Vorgänge werden die unerwünschten Antipoden nicht beseitigt, sondern nur von gewissen Stellen, an welchen z. B. die Abtrennung neuer Individuen erfolgen soll, ferngehalten. Die Beseitigung einmal entstandener unerwünschter Antipoden dürfte je nach der Beschaffenheit (z. B. Molekulargewicht und kolloider Zustand) der betreffenden Stoffe eine sehr schwierige Aufgabe sein, indem, wie eingangs angeführt wurde, dem Organismus nur für die Umsetzung der „erwünschten“ Antipoden wirksame Fermente zur Verfügung stehen.

Die Schwierigkeit dieser letzteren Aufgabe sowie die Richtigkeit der gesamten übrigen Überlegungen bestehen unabhängig davon, ob der für den ungestörten Ablauf erforderliche Reinheitsgrad der stereoautonomen Pfeiler-substanzen sehr groß ist oder nicht, d. h. unabhängig davon, ob zur Störung der normalen Vorgänge Beimischungen der unerwünschten Antipoden erforderlich sind, welche nach Prozenten oder nach millionstel Prozenten der Gesamtsubstanz zählen. Um die Verhältnisse nach dieser Richtung klar zu machen, ist es nützlich, die Haltbarkeitsgleichung auf die folgende Form zu bringen: Der Reinheitsgrad der am Katalysator frisch synthetisierten Substanz ist gekennzeichnet durch: $C_{B_r}/C_{B_l} = k_r/k_l$ (vgl. loc. cit. I, S. 27, 28), wobei den Annahmen gemäß k_r/k_l sehr klein ist (z. B. gleich 10^{-6}). Die Zeit, während welcher nun die synthetisierte Substanz mit dem Katalysator in Berührung bleiben muß, damit die relative Konzentration des unerwünschten Antipoden sich verdoppelt, damit also C_{B_r}/C_{B_l} auf $2 \cdot k_r/k_l$ (in dem Beispiel von 10^{-6} auf $2 \cdot 10^{-6}$) ansteigt, ist dann gleich:

$$\tau \left(\frac{C_r}{C_l} = \frac{k_r}{k_l} \right) \rightarrow \left(\frac{C_r}{C_l} = 2 \cdot \frac{k_r}{k_l} \right) = K \cdot \tau_{akt}, \quad (5)$$

d. h. unabhängig von k_r/k_l . Dabei ist τ_{akt} wie in (4) die zur Herstellung des höchst aktiven Zustandes benötigte Zeit, K die Gleichgewichtskonstante. Die in (5) gekennzeichnete Zeit ist natürlich von τ_{rac} aus Gleichung (4) verschieden, denn bei τ_{rac} handelt es sich um die Zeit, während welcher die optische Aktivität auf den e-ten Teil des ursprünglichen Wertes absinkt; bei der in (5) definierten Zeit dagegen um die Zeit, während welcher die Konzentration des unerwünschten Antipoden sich in der frisch dargestellten Substanz z. B. von 10^{-6} auf $2 \cdot 10^{-6}$ vermehrt.

Es verlaufe z. B. eine Reaktion nach dem Schema: $A_1 + A_2 = B$ in solcher Weise, daß die Änderung der freien Energie etwa 10000 cal/Mol beträgt¹⁷⁾, sofern die Substanzen A_1 , A_2 und B (letzteres die aktive Substanz) in Einheitskonzentration (Mol/l) eingesetzt bzw. erhalten werden. Die Konzentration von A_2 werde für den Versuch konstant gleich 10^{-4} gehalten, so daß diese Konzentration in die Gleichgewichtskonstante für den Übergang $A \rightarrow B$ hineingenommen werden kann [Überführung des vorgelegten Reaktionsschemas in das Reaktionsschema (b)]. In solchem Falle ergibt sich für die Konstante K in (5)

$$\text{für } T = 300^\circ \text{ abs. die Größe: } \frac{C_B}{C_{A_1}} = K = 10^{3,24} = 1,75 \cdot 10^3.$$

Wenn $\tau_{akt} \approx 10$ min gesetzt wird, so ergibt sich endlich aus (5):

$$\tau \left(\frac{C_{B_r}}{C_{B_l}} = \frac{k_r}{k_l} \right) \rightarrow \left(\frac{C_{B_r}}{C_{B_l}} = 2 \cdot \frac{k_r}{k_l} \right) = 12 \text{ Tage}$$

Wenn während Zeiten dieser Größenordnung schon eine merkliche Verschlechterung des optischen Reinheitsgrades eintritt, so erkennt man, daß den vorstehenden Betrachtungen, soweit sie insbesondere das Nachlassen des optischen Reinheitsgrades betreffen (Wirkung der Fermente selbst, sowie Wirkung des Alterns), eine wirkliche Bedeutung im biochemischen Geschehen zukommen dürfte.

[A. 21.]

¹⁷⁾ Die Wärmetönung bei Umsetzung von Para-Formaldehyd (fest) in Glucose (fest) beträgt (pro Mol CH_2O) ebenfalls ungefähr 10000 cal/Mol und dürfte ungefähr der freien Energie dieser Umsetzung gleich sein.

Wie man in China Schwefelschwarz macht*).

Von Dr. LEONH. SCHULER, Tsinan, Schantung.

(Eingeg. 27. Februar 1936.)

Gelegentlich einer wissenschaftlichen Untersuchung über die örtlichen althergebrachten als auch über die modernen chinesischen chemischen Betriebe als kurze selbständige Abschlußarbeit an einer chinesischen Universität hatte Verf. Einblick in die 4 hiesigen Fabriken für Schwefelschwarz. Es ist überraschend, zu sehen, wie es möglich ist, daß mit geradezu behelfsmäßigen Einrichtungen ein erfolgreicher Wettbewerb mit eingeführtem Schwefelschwarz gewagt wird.

Die 3 größeren Firmen am Platze (etwa 300000 Einwohner) arbeiten mit einem Kapital von je 100000 bzw. 60000 chin. \$ (etwa = ebensoviel RM.) und beschäftigen 67, 17, 18 (entsprechend) Angestellte. Die Arbeits- und Marktverhältnisse sind bei allen so ziemlich die gleichen, so daß die Angaben für ein Beispiel genügen. Die Preise der Rohstoffe waren zur Zeit der Untersuchung (Frühjahr 1935): Phenol (aus Japan und Deutschland) 1 lb. 0,46

bis 0,50 chin. \$; Salpetersäure (Japan), 40° Bé 0,16 \$; Schwefelsäure (Japan), 60° Bé 0,77 \$; Natriumsulfid (etwa 60% oder weniger) aus Japan oder Tsinan 0,065 bis 0,068 \$; Schwefel (Honan) 0,072 bis 0,10 \$.

Die Anlagen sind im Winter stärker tätig als im Sommer. An einigen anderen Plätzen fängt man auch bereits an, mit Chlorbenzol als Ausgangsstoff zu arbeiten. Die hiesigen Anlagen sind in der Ferne leicht kenntlich an den zeitweise dem hohen Kamin entsteigenden Wolken nitroser Gase und in der Nähe an den von Nitrophenolen gelbgefärbten Hunden in der Nachbarschaft. Eigentümlich ist ferner allen Anlagen, daß kein irgendwie chemisch Vorgebildeter als Leiter oder Angestellter anzutreffen ist. Größtenteils wurden die Verfahren von ehemaligen Werkangestellten bei japanischen Firmen (z. B. in der Mandschurei) abgeguckt und nach Gutdünken vereinfacht.

Die Darstellung des Dinitrophenols geht im Nitrierraum vor sich: 4—6 große Töpfe aus Granit (vom Laoshan, aus Tsingtao, 10 Bahnstunden von hier) von etwa 100 l Inhalt, einen Meter hoch, mit 15 cm dicker Wandung, aus einem Stück gearbeitet, mit granitem

*) Anmerkung der Redaktion: Obgleich vorstehender Aufsatz nichts chemisch Neues bringt, veröffentlichen wir ihn dennoch, weil er die im fernen Osten erwachte chemisch-technische Betätigung zeigt.